

JP03/15315

PCT/JP03/15315

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

01.12.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年12月 3日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-350804
[ST. 10/C]: [JP2002-350804]

出 願 人
Applicant(s): 杏林製薬株式会社

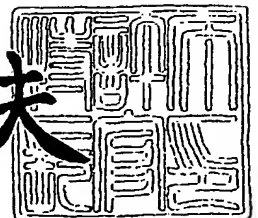
RECEIVED	
22 JAN 2004	
WIPO	PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月 8日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 KR02111
【提出日】 平成14年12月 3日
【あて先】 特許庁長官 大田 信一郎 殿
【国際特許分類】 A61K 31/435

【発明者】
【住所又は居所】 栃木県小山市美しが丘3-1-4
【氏名】 永澤 道明

【発明者】
【住所又は居所】 イギリス国、スコットランド、グラスゴーG200XA
、ウエスト・オブ・スコットランド・サイエンス・パー
ク、トッド・キャンパス、テルフォード・パビリオン、
ブロックH、スコティッシュ・バイオメディカル
【氏名】 サイモン・ジョン・マッケンジー

【特許出願人】
【識別番号】 000001395
【氏名又は名称】 杏林製薬株式会社
【代表者】 荻原 郁夫

【代理人】
【識別番号】 100067541
【弁理士】
【氏名又は名称】 岸田 正行

【選任した代理人】
【識別番号】 100108361
【弁理士】
【氏名又は名称】 小花 弘路

【選任した代理人】

【識別番号】 100087398

【弁理士】

【氏名又は名称】 水野 勝文

【選任した代理人】

【識別番号】 100103506

【弁理士】

【氏名又は名称】 高野 弘晋

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 044716

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

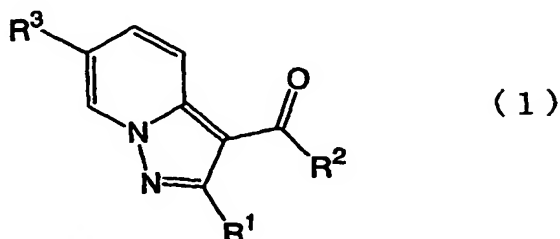
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ホスホジエステラーゼ10A阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



[式中、 R^1 及び R^2 は、各々独立して水素原子又は炭素数1～4の低級アルキル基、 R^3 は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基又は炭素数1～3の低級アルコキシ基を表す。]で示されるピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体を有効成分として含有することを特徴とするホスホジエステラーゼ10A阻害剤。

【請求項2】 前記一般式(1)で示される化合物が3-イソブチリル-2-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジンである請求項1に記載のホスホジエステラーゼ10A阻害剤。

【請求項3】 請求項1又は2に記載のホスホジエステラーゼ10A阻害剤を有効成分とすることを特徴とするパーキンソン病の治療又は予防薬。

【請求項4】 請求項1又は2に記載のホスホジエステラーゼ10A阻害剤を有効成分とすることを特徴とするハンチントン舞踏病の治療又は予防薬。

【請求項5】 請求項1又は2に記載のホスホジエステラーゼ10A阻害剤を有効成分とすることを特徴とするアルツハイマー病の治療又は予防薬。

【請求項6】 請求項1又は2に記載のホスホジエステラーゼ10A阻害剤を有効成分とすることを特徴とする統合失調症の治療又は予防薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体を有効成分とするホスホジエステ

ラーゼ10A阻害剤並びに、該ホスホジエステラーゼ10A阻害剤を有効成分とするパーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病及び統合失調症の治療薬に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

【特許文献1】 特開2001-161379公報

【特許文献2】 特開2000-224992公報

【特許文献3】 WO 01/24781パンフレット

【特許文献4】 特開昭52-134870号公報

【特許文献5】 特開平2-131424号公報

【非特許文献1】 Fujishige et al., J. Biol. Chem., 274:18438-45, 1999.

【非特許文献2】 Scott et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96:7071-6, 1999 ; Fujishige et al., Eur. J. Biochem., 266:1118-27, 1999.

【非特許文献3】 Fujimoto et al., J. Neuroimmunol., 95:35-42, 1999.

【非特許文献4】 Souness et al., Brit. J. Pharmacol., 111:1081-8, 1994 ; Murashima et al., Jpn. Pharmacol. Ther., 26:41-5, 1998 ; Kishi et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 36:65-70, 2000.

【0003】

ホスホジエステラーゼ（以下、PDE (phosphodiesterase)と略称することがある）は、細胞内の様々な反応に重要な役割を果たすcyclic AMP (cAMP)及びcyclic GMP(cGMP)を分解する酵素である。cAMPおよびcGMPは細胞外からの種々の刺激により、adenylyl cyclaseとguanylyl cyclaseによりATPおよびGTPから生成され、PDEにより5'-AMPと5'-GMPに分解される。現在までに、PDEは1～11までのタイプが見つかり、タイプ毎にcAMPを特異的に分解するか、cGMPを特異的に分解するか或いは両方を分解するかが決まっている。各PDEのタイプの組織分布には差がみられ、臓器の種類により、異なるタイプのPDEにより細胞反応がコントロールされていると考えられている。

【0004】

PDE阻害剤はこれまでに数多くのものが開発されてきているが、主としてPDE3（心不全治療薬）、PDE4（喘息・COPD治療薬など）及びPDE5（男性性機能障害治療薬）に関するものが応用されている。

【0005】

1999年にヒト、マウス、ラットで新しいPDEとしてPDE10Aの存在がそれぞれ報告された。PDE10は細胞内のcAMP及びcGMPの濃度の調節に関わっており、ヒトでは脳、精巣、甲状腺などに主として存在する。脳では特に線状体を構成している被殻や尾状核に発現する（【非特許文献1】）。PDE10Aはマウス及びラットでも脳、精巣に高発現している（【非特許文献2】）。

【0006】

PDE10Aのヒト遺伝子を単離し、PDE10Aの各種PDE阻害剤の感受性特性を評価した結果、ジピリダモール（dipyridamole）がPDE10Aを阻害したとの開示（【特許文献1】【特許文献2】）があるが、疾患への応用については具体的な開示はない。

【0007】

しかし、PDE10A モジュレーター（modulator）として、ミノサイクリン（minocycline）をハンチントン病患者に試用して有効であったという1例報告がある（【特許文献3】）のみである。

【0008】

一方、下記一般式（1）で示されるピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体は公知（

【0009】

【特許文献4】）である。中でも3-イソブチリル-2-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジンは一般名イブジラスト（Ibudilast）として知られ、イブジラストは脳循環改善剤、気管支喘息治療剤及びアレルギー性結膜炎治療剤として広く用いられている。イブジラストの作用としては、プロスタサイクリン（PGI₂）の脳血管平滑筋弛緩作用増強作用、血小板凝集抑制作用の増強、気道収縮抑制作用、ロイコトリエン遊離抑制作用、PDE阻害作用のほか、記憶障害改善作用（【特許文献5】）や多発性硬化症に対する作用（【非特許文献3】）を有することも

知られている。

【0010】

これまでに見出されている種々の作用効果のうち、イブジラストのPDE阻害作用とはPDE3、4及び5に関するもの（【非特許文献4】）であり、イブジラストがPDE10を阻害することは全く知られていなかった。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病又は統合失調症の予防や治療に有用性が期待されるPDE10A阻害剤を見出すことにある。

【0012】

【課題を解決するための手段】

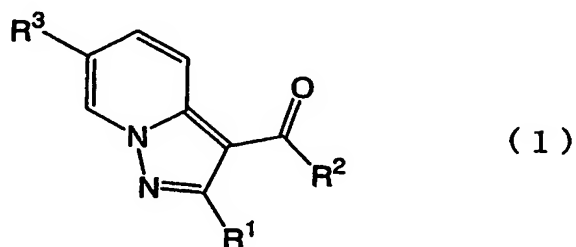
本発明者らは、パーキンソン病・ハンチントン病・アルツハイマー病・統合失調症などに効果があると期待される化合物を見出すべく、研究を重ねた結果、ピラゾロピリジン骨格を有する一連の化合物の中にPDE10A阻害作用を有する化合物を見出し、本発明を完成するに至った。

【0013】

すなわち本発明は、一般式（1）

【0014】

【化2】



【0015】

〔式中、R¹及びR²は、各々独立して水素原子又は炭素数1～4の低級アルキル基、R³は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基又は炭素数1～3の低級アルコキシ基を表す。〕で示されるピラゾロ [1,5-a] ピリジン誘導体を有効成分とすることを特徴とするホスホジエステラーゼ10A阻害剤、並びに上記ホスホジエステラー

ゼ10A阻害剤を有効成分とするパーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病及び統合失調症の治療薬に関するものである。

【0016】

【発明の実施の形態】

以下に本発明を詳細に説明する。

【0017】

前記一般式(1)で示されるピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体は公知である。中でも一般名イブジラスト(Ibudilast、3-イソブチリル-2-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン)は脳循環改善剤、気管支喘息治療剤及びアレルギー性結膜炎治療剤として広く用いられている。

【0018】

前記一般式(1)における炭素数1~4の低級アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、ter-ブチルであり、好ましくはイソプロピルである。炭素数1~3の低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシである。

【0019】

前記一般式(1)で表される本発明化合物は、cAMPやcGMPを基質としてPDE阻害作用を測定した結果、PDE10Aに対し最も強い阻害活性を示した。

【0020】

パーキンソン病は線状体へのドーパミン供給が減少することが原因で起こることが知られる。ドーパミンは線状体(被殻、尾状核)に存在するドーパミン・レセプターD1及びD2を介して、線状体のcAMP濃度の調節を行っていると考えられている。従って、これらの部位に特異的に存在するPDE10Aの阻害剤は新規なパーキンソン病治療薬として期待できる。

【0021】

また、ハンチントン病は線状体が変性・萎縮する疾患で、遺伝子内にCAGリピートの異常伸張が見られ、細胞の生存維持に必須と考えられるCREB依存性転写反応が阻害されることによる機序が考えられている。したがって、線状体でのcAMP濃度を上昇させるPDE10A阻害剤は新規なハンチントン病治療薬として期待できる

【0022】

アルツハイマー病は神経細胞へのベータアミロイドの沈着、神経原線維変化、神経細胞消失、アセチルコリンなどの神経伝達物質の異常減少が見られ、高度な痴呆に陥る脳の変性疾患である。cGMPは脳内でのグルタミン酸、アセチルコリン等の神経伝達物質放出促進、神経突起伸展促進、神経細胞の生存維持促進、ベータアミロイドによる神経細胞死を抑制することが知られており、脳内でのcGMP上昇はアルツハイマー病などの脳の変性進行を改善する可能性がある。よって脳内でcGMP濃度を上昇させる可能性のあるPDE10A阻害剤は新規なアルツハイマー病の治療薬として期待できる。

【0023】

統合失調症を引き起こす原因は主に神経伝達物質であるグルタミン酸、セロトニン、ドーパミンを介する指令のバランスが崩れることによると考えられている。特に線状体でのドーパミンの過剰放出は統合失調症の病因として最も有力な仮説である。cGMPは線状体でのグルタミン酸の放出を促進するセカンドメッセンジャーとして知られており、cGMP上昇は線状体での神経伝達物質を介する指令のバランスを調節する可能性がある。よって線状体でのcGMP濃度を上昇させる可能性のあるPDE10A阻害剤は新規な統合失調症の治療薬として期待できる。

【0024】

以上のことから、前記一般式(1)で示されるピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体は、優れたPDE10A阻害作用を示すことから、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病又は統合失調症の予防、治療に有効である。

【0025】

【実施例】

次に本発明を実施例により具体的に説明するが、これらの例によって本発明が限定されるものではない。

【0026】

<実施例> イブジラストのPDE阻害作用

1) 実験方法

各全長PDE、すなわちPDE1A3, PDE2A3, PDE3A, PDE3B, PDE4A4, PDE4B2, PDE4C2, PDE4D3, PDE5A1, PDE5A2, PDE5A3, PDE7A2, PDE8A1, PDE9A2, PDE10A1, PDE11A1の cDNAはヒト由来のRNAよりそれぞれRT-PCRを行い単離した。各単離したcDNA断片をGateway system (Invitrogen社製)及びBac-to-Bac (登録商標) Baculovirus Expression system (Invitrogen社製)で昆虫細胞Sf9に導入し、目的の各PDEタンパクを発現させた。これら組み換えPDE1A3, PDE2A3, PDE3A, PDE4A4, PDE4B2, PDE4C2, PDE4D3, PDE5A1, PDE5A2, PDE5A3, PDE7A2, PDE8A1, PDE9A2, PDE10A1, PDE11A1はこれらPDEタンパクを高発現したSf9細胞の培養上清もしくは細胞抽出液からそれぞれイオン交換クロマトグラフィーで精製した。組み換えPDE3BはPDE3Bタンパクを高発現したSf9細胞をRIPA buffer [150 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl(pH8.3), 0.1% protease inhibitor cocktail(製品番号:P8849、Sigma社製)]で懸濁し、その全懸濁液を以下に示す実験に用いた。

【0027】

イブジラストは4 mM溶液を段階的に15%DMSO溶液で4倍希釈し、15 nMから4 mMまでの濃度のイブジラスト溶液を用意した(実験でのイブジラストの最終濃度は1.5 nMから400 μ M)。これらイブジラスト溶液 10 μ lを表1に示した濃度に緩衝液[40 mM Tris-HCl (pH7.4), 10 mM MgCl₂]で希釈した[³H] cAMPもしくは[³H] c GMP 50 μ l及び表1に示したunit量の各ヒト由来組み換えPDEタンパク40 μ lを96穴プレートに添加し、30℃で20分間反応した。その後65℃で2分間反応させた後、1 mg/ml 5' nucleotidase (Crotalus atrox venom, Sigma社製) 25 μ lを添加し、30℃で10分間反応した。反応終了後、Dowex溶液[300 mg/ml Dowex 1x8-400 (Sigma Aldrich社製), 33% Ethanol] 200 μ lを添加し、4℃で20分間振動混合した後MicroScint 20 (Packard社製) 200 μ lを添加し、シンチレーションカウンター (Topcount, Packard社製) を用いて測定した。IC₅₀値の算出はGraphPad Prism v3.03 (GraphPad Software社製)を用いて行った。その結果を表2に示す。

【0028】

【表1】

酵素名(酵素量)	基質	基質濃度
PDE 1A3 (2×10^{-6} units*)	cAMP	$2 \mu\text{M}$
PDE 1A3 (2×10^{-6} units)	cGMP	$2 \mu\text{M}$
PDE 2A3 (2×10^{-6} units)	cAMP	$2 \mu\text{M}$
PDE 3 (A11) (2×10^{-6} units)	cAMP	$2 \mu\text{M}$
PDE 4 (A11) (2×10^{-6} units)	cAMP	$2 \mu\text{M}$
PDE 5 (A11) (2×10^{-6} units)	cGMP	$2 \mu\text{M}$
PDE 7A2 (2×10^{-7} units)	cAMP	$0.2 \mu\text{M}$
PDE 8A1 (2×10^{-7} units)	cAMP	$0.2 \mu\text{M}$
PDE 9A2 (2×10^{-7} units)	cGMP	$0.2 \mu\text{M}$
PDE 10A1 (2×10^{-7} units)	cAMP	$0.2 \mu\text{M}$
PDE 10A1 (2×10^{-6} units)	cGMP	$2 \mu\text{M}$
PDE 11A1 (2×10^{-6} units)	cAMP	$2 \mu\text{M}$
PDE 11A1 (2×10^{-7} units)	cGMP	$0.2 \mu\text{M}$

【0029】

*:1 unitはpH7.5, 30℃の条件下で $1 \mu\text{M}$ のcAMPもしくはcGMPを1分で水解するPDEの量を示す。

【0030】

2) 結果

表2に示すように、組み換えヒトPDEを用いたin vitroの実験でイブジラストはPDE10A1に対して特に強い阻害作用を示すことが明らかとなった。

【0031】

【表 2】

PDE	基質	IC50 (μ M)	PDE	基質	IC50 (μ M)
PDE 1A3	cAMP	40	PDE 5A1	cGMP	>400
PDE 1A3	cGMP	121	PDE 5A2	cGMP	88
PDE 2A3	cAMP	78	PDE 5A3	cGMP	127
PDE 3A	cAMP	124	PDE 7A2	cAMP	115
PDE 3B	cAMP	266	PDE 8A1	cAMP	49
PDE 4A4	cAMP	6	PDE 9A2	cGMP	>400
PDE 4B2	cAMP	6	PDE 10A1	cAMP	3
PDE 4C2	cAMP	11	PDE 10A1	cGMP	1
PDE 4D3	cAMP	6	PDE 11A1	cAMP	17
			PDE 11A1	cGMP	36

【0032】

【発明の効果】

上述の結果、前記一般式(1)で表されるピラゾロ [1,5-a] ピリジン誘導体がPDE10Aを強く阻害することが明らかとなり、前記一般式(1)で表されるピラゾロ [1,5-a] ピリジン誘導体はホスホジエステラーゼ10A阻害剤として有用である。。

【0033】

本発明のホスホジエステラーゼ10A阻害剤はパーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病及び統合失調症の予防、治療に有用である。

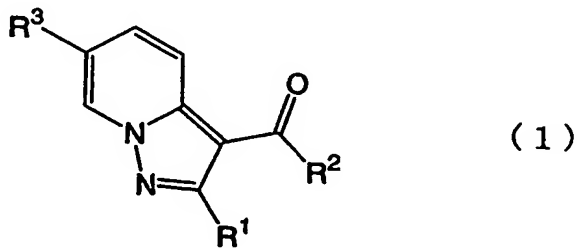
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病又は統合失調症の予防や治療に有用であるPDE10A阻害剤を提供する。

【解決手段】 一般式 (1)

【化1】



[式中、R¹及びR²は、各々独立して水素原子又は炭素数1～4の低級アルキル基、R³は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基又は炭素数1～3の低級アルコキシ基を表す。] で示されるピラゾロ [1,5-a] ピリジン誘導体を有効成分として含有することを特徴とするホスホジエステラーゼ10A阻害剤。

【選択図】 なし

【書類名】	手続補正書
【整理番号】	KR02111
【提出日】	平成15年11月26日
【あて先】	特許庁長官 殿
【事件の表示】	
【出願番号】	特願2002-350804
【補正をする者】	
【識別番号】	000001395
【氏名又は名称】	杏林製薬株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100067541
【弁理士】	
【氏名又は名称】	岸田正行
【手続補正1】	
【補正対象書類名】	特許願
【補正対象項目名】	発明者
【補正方法】	変更
【補正の内容】	
【発明者】	
【住所又は居所】	栃木県小山市美しが丘3-10-4
【氏名】	永澤 道明
【発明者】	
【住所又は居所】	イギリス国、G20 OXA、ストラクスライド、グラスゴー、 ウエスト・オブ・スコットランド・サイエンス・パーク、ケルヴ イン・キャンパス ナンバー 1、スコティッシュ・バイオメデ ィカル サイモン・ジョン・マッケンジー
【氏名】	
【その他】	誤記の理由は、出願人からの依頼状に記載されている発明者の住 所を誤ってタイプした為です。

特願 2002-350804

出願人履歴情報

識別番号

[000001395]

1. 変更年月日
[変更理由]

1990年 8月27日

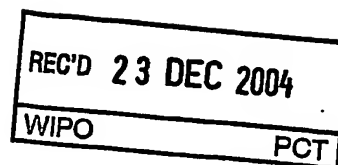
新規登録

住 所
氏 名

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
杏林製薬株式会社

特 許 協 力 条 約

PCT



特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

（法第12条、法施行規則第56条）
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 FP0194PCT	今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO3/15315	国際出願日 (日.月.年) 01.12.2003	優先日 (日.月.年) 03.12.2002
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ A61K31/437, A61P25/14, 25/16, 25/28, 43/00, C07D471/04		
出願人 (氏名又は名称) 杏林製薬株式会社		

- この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。
法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- この報告には次の附属物件も添付されている。
 - ☐ 附属書類は全部で _____ ページである。
 - ☐ 補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面の用紙（PCT規則70.16及び実施細則第607号参照）
 - ☐ 第I欄4.及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙
 - ☐ 電子媒体は全部で _____ （電子媒体の種類、数を示す）。
配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。（実施細則第802号参照）

4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- ☒ 第I欄 国際予備審査報告の基礎
- ☐ 第II欄 優先権
- ☐ 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- ☐ 第IV欄 発明の単一性の欠如
- ☒ 第V欄 PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- ☐ 第VI欄 ある種の引用文献
- ☐ 第VII欄 国際出願の不備
- ☐ 第VIII欄 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 04.03.2004	国際予備審査報告を作成した日 02.12.2004	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 加藤 浩	4C 9050
電話番号 03-3581-1101 内線 3450		

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (2004年1月)

第1欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

☐ この報告は、_____ 語による翻訳文を基礎とした。

それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。

- ☐ PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査
☐ PCT規則12.4にいう国際公開
☐ PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書

第 _____ ページ、出願時に提出されたもの
 第 _____ ページ*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
 第 _____ ページ*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 請求の範囲

第 _____ 項、出願時に提出されたもの
 第 _____ 項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 第 _____ 項*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
 第 _____ 項*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 図面

第 _____ ページ/図、出願時に提出されたもの
 第 _____ ページ/図*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
 第 _____ ページ/図*、 _____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 第 _____ ページ/図
☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 第 _____ ページ/図
☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-4, 6	有 無
	請求の範囲	5	
進歩性(IS)	請求の範囲	1-4, 6	有 無
	請求の範囲	5	
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-6	有 無
	請求の範囲		

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: JP 11-302190 A (藤原道弘, 他) 1999. 11. 02

「イブジラスト」が、脳血管性痴呆、アルツハイマー病などの痴呆症状の改善に使用されることが記載されている(段落番号【0002】)。

文献2: WO 01/40226 A1 (東レ株式会社) 2001. 06. 07

「イブジラスト」が、脳血管障害の予防・治療薬として例示されていて、痴呆症状を示す疾患の予防・治療に使用されることが示唆されている(明細書第61頁第16行～第62頁第5行)。

文献3: 笠原洋勇, 他, 『脳循環・代謝改善薬とその使い方』

クリニカ 17(5) pp256-62 (1990)

老年期の痴呆性疾患の治療に、「脳循環改善薬」が広く使用されていることが記載されている。

* 請求の範囲: 5

請求の範囲第5項に記載の発明は、国際調査報告で引用された文献1～3に対して新規性、進歩性を有しない。

本国際出願の請求の範囲の一般式(1)に包含される構造を有する「イブジラスト」は脳循環改善薬として知られているところ、アルツハイマー病での痴呆症状の改善のためにも使用されていることが、文献1に示されている。文献1に記載の「イブジラスト」をアルツハイマー病に基づく痴呆の処置に用いる場合と、本願発明による「イブジラスト」をアルツハイマー病の治療に用いた場合とで、実質的な差異を認めることができない。さらに、「イブジラスト」は、脳血管性痴呆など各種の痴呆症状の改善にも使用されるもの(文献1～3)であるところ、老年期に発症するアルツハイマー病の典型的な症例の一つが痴呆であることは良く知られたものであるから、文献1～3に記載の「イブジラスト」を老年期の痴呆性疾患の処置に用いる場合と本願発明による「イブジラスト」をアルツハイマー病による痴呆の治療に用いる場合とで、実質的な差異を認めることができない。

* 請求の範囲: 1-4, 6

請求の範囲第1項～第4項、第6項に記載の発明は、国際調査報告で引用された文献1～3に対して、進歩性を有する。

文献1～3には、本願の請求の範囲の一般式(1)の化合物がホスホジエステラーゼ10A阻害剤であること; 掛かる化合物をパーキンソン病の治療・予防剤、ハンチントン舞踏病の治療・予防剤、総合失調症の治療・予防剤として使用できることは、記載も示唆もされていない。なお、文献1～2には、本願の一般式(1)に包含される化合物である「イブジラスト」が脳血流改善作用を有することは記載されているが、そのような作用とパーキンソン病、ハンチントン舞踏病、総合失調症との関連は、斯かる文献から明らかではない。